减瘤性肾切除术在转移性肾细胞癌治疗中的应用新进展

郑国洋　张玉石　李汉忠

北京协和医院泌尿外科 中国医学科学院 北京协和医学院，100730

通信作者：张玉石，　电子邮箱 zhangyushi@126.com

摘要：减瘤性肾切除在细胞因子治疗时代一度被推荐用于体能状态良好的转移性肾细胞癌的治疗，进入靶向治疗时代后，仍是转移性肾细胞癌治疗手段的重要组成部分。近年来随着 CARMENA 和 SURTIME 两项前瞻性研究的发表，减瘤性肾切除在转移性肾细胞癌中的应用价值被重新审视。本文重点结合上述两项研究的结果以及相关思考，对减瘤性肾切除术在转移性肾细胞癌中的应用进展进行综述讨论。

关键词：肾细胞癌；减瘤性肾切除术；靶向治疗；预后

Recent advances on the application of cytoreducive nephrectomy in the therapy of metastatic renal cell carcinoma

Abstract: In the interferon era, cytoreductive nephrectomy was recommended for the treatment of patients with good performance status who were diagnosed of metastatic renal cell carcinoma. After entering the era of targeted therapy, it is still an important part of the therapy of metastatic renal cell carcinoma. With the publication of two prospective studies, CARMENA and SURTIME, the role of cytoreductive nephrectomy in management of metastatic renal cell carcinoma should be revalued. Based on the results and related considerations of above two studies, we review and discuss the recent progress on application of cytoreductive nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma.

Keywords: renal cell carcinoma; cytoreductive nephrectomy; targeted therapy; prognosis

肾细胞癌（Renal cell carcinoma, RCC）是泌尿系统常见的恶性肿瘤，约 70%

为肾透明细胞癌（Renal clear cell carcinoma, RCCC）[1]，在成人恶性肿瘤中约占2%-3%[2]。肾根治性切除术或肾部分切除术是局限性肾癌的首选治疗方式，25%-40%的局限性肾癌患者在术后逐渐出现复发或转移，另有约20%的患者在初诊时即为转移性肾癌（Metastatic renal cell carcinoma, mRCC）[3]。减瘤性肾切除术（cytoreductive nephrectomy, CN）曾一度被推荐用于mRCC的治疗，后来靶向药物的问世为mRCC的治疗提供了新的选择，但减瘤性肾切除仍在mRCC的治疗中占有重要地位。近期随着CARMENA研究和SURTIME研究数据的陆续公布，减瘤性肾切除在mRCC治疗中的地位被重新审视，本文重点结合上述两个研究，对减瘤性肾切除术在mRCC治疗中的应用新进展综述如下。

1 细胞因子时代减瘤性肾切除术的应用

mRCC患者进行减瘤性肾切除术可切除原发灶减少肿瘤负荷，有助于延长患者生存，还可以缓解肿瘤相关的症状和体征。在细胞因子治疗时代，研究发现减瘤性肾切除术联合α-干扰素治疗可以改善患者预后[4][5]，总体生存时间（overall survival, OS）比单用细胞因子治疗可延长5.8个月[6]，因此接受减瘤性肾切除术的mRCC患者比例逐渐增加，从1993年的29%上升至2004年的39%[7]。但是减瘤性肾切除术后的并发症也会给患者带来负面影响。

SWOG8949研究纳入241例转移性肾细胞癌，随机分为减瘤性肾切除联合IFN组和单用IFN组，结果显示联合治疗组的中位OS是11.1个月，单用IFN组的中位OS是8.1个月，但该研究分组是不平衡的，手术组的患者具有更好的ECOG体能状态评分，可能导致了联合治疗组更好的生存预后[4]。另一项研究EORTC30947比较了42例手术联合IFN治疗和43例单用IFN治疗的肾细胞癌患者[5]，结果显示两组OS分别为17个月和7个月，联合治疗组相对于单用IFN组的死亡风险比为0.54（95%CI 0.31-0.94），提示减瘤性肾切除术能改善患者生存。Flanigan等于2004年发表了对上述两个研究的联合分析结果[6]，减瘤性肾切除术联合IFN治疗的患者中位OS是13.6个月，单用IFN的患者中位OS是7.8个月（HR 0.69，95%CI 0.55-0.87），按体能状态分组后进行分析显示手术能为患者带来生存获益。因此在细胞因子时代，减瘤性肾切除被推荐为体能状态评分0-1的mRCC患者的标准治疗。

2 靶向治疗时代减瘤性肾切除术的应用

2005 年 FDA 批准索拉非尼用于晚期转移性肾癌的治疗，开启了肾癌靶向治疗时代，目前获得 FDA 批准用于晚期肾癌的靶向药物类型主要有：血管内皮生长因子受体（vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR）的酪氨酸激酶抑制剂（tyrosine kinase inhibitors, TKI），如索拉非尼、舒尼替尼、培唑帕尼、阿昔替尼、卡博替尼等；贝伐珠单抗等 VEGF 通路单克隆抗体；哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin, mTOR）通路抑制剂（依维莫司、替西罗莫司等）。在靶向治疗被推荐为晚期肾癌一线治疗的时代，减瘤性肾切除术仍占用重要地位，一度被推荐用于体能状态良好、低危的、寡转移的晚期肾癌的治疗。

一些回顾性研究显示，减瘤性肾切除术联合 VEGFR-TKI 治疗晚期肾癌的生存获益优于单用靶向治疗[8]-[10]。Hanna 等分析了美国国家癌症数据库 2006 年-2013 年的资料[10]，接受减瘤性肾切除术的 mRCC 患者约占 35%，比未手术患者更年轻、肿瘤分期偏低、身体状态更好，分析显示减瘤性肾切除术可降低靶向治疗的 mRCC 患者的死亡风险。Heng 等回顾性分析了 1658 例靶向治疗的 mRCC 患者数据[11]，其中 982 例进行了减瘤性肾切除术，比 676 例未手术的患者身体状态好、IMDC 预后评分好，校正后分析结果显示手术患者的死亡风险低，中位 OS 优于未手术的患者。尽管上述回顾性研究认为减瘤性肾切除术改善 mRCC 患者生存，但缺乏相关的 I 类等级证据的支持，而且接受减瘤性肾切除术的患者往往在体能状态、转移灶数量、预后风险等方面优于未手术的患者，存在选择偏倚，加之术后并发症可能会推迟靶向治疗的开始时机[12]，减瘤性手术在晚期肾癌治疗中的地位仍有争议。

晚期肾癌预后模型广泛用于晚期肾癌靶向治疗的预后评估，可通过不同的危险分层探讨转移性肾癌治疗策略的选择。2002 版 MSKCC 分类系统包括 5 个危险因素：Karnofsky 状态评分<80%、血乳酸脱氢酶水平>1.5 倍正常上限、血红蛋白低于正常值下限、血钙>2.5mmol/L、确诊到全身治疗的时间<1 年，将具有 0 个、1-2 个、3-5 个危险因素的 mRCC 患者分为低危、中危、高危三组，MSKCC 分层的危险程度越高，mRCC 患者靶向治疗的生存预后越差[13]。IMDC 评分系统与 MSKCC 分类系统类似，沿用 MSKCC 中的 4 个危险因素（Karnofsky 状态评

分、血红蛋白、血钙、确诊至治疗的时间），增加中性粒细胞计数>上限、血小板计数>上限，共组成 6 个危险因素用于危险分层，将具有 0 个、1-2 个、3 个及以上危险因素的 mRCC 患者分为低危、中危和高危组，危险程度越高则患者生存预后更差[14]。

3 CARMENA 研究和 SURTIME 研究概述

最近发表的 CARMENA 研究是一项前瞻性、多中心、非盲、非劣效性、随机对照研究，对比减瘤性肾切除联合靶向治疗和单用靶向治疗对转移性肾细胞癌的治疗效果[15]。研究纳入 450 例适合减瘤性肾切除或靶向治疗、无脑转移、ECOG 评分 0-1 分、既往未接受全身治疗的 mRCC 患者，随机分为两组，226 例拟在减瘤性肾切除术后 3-6 周开始舒尼替尼治疗（最终 16 例未接受手术，40 例未用药），另外 224 例单用舒尼替尼治疗（最终 11 例未用药，38 例用药后仍接受了减瘤性肾切除术），舒尼替尼用量为每天 50mg，每用药 4 周停药 2 周。手术组 MSKCC 中危和高危的患者分别占 55.6%和 44.4%，非手术组分别占 58.5%和 41.5%；中位肿瘤大小分别为 8.6cm 和 8.8cm，转移灶数量均为 2（1-5）。

意向治疗分析（intention to treat analysis, ITT）显示，非手术组患者中位 OS 为 18.9 个月，手术组中位 OS 为 13.9 个月，死亡风险比（hazard ratio, HR）为 0.89，95%可信区间（confidence interval, CI）为 0.71-1.10，非劣效性结论成立，即单用舒尼替尼治疗 mRCC 非劣于减瘤性肾切除术联合舒尼替尼治疗；符合方案分析（per-protocol analysis，PP）显示单用舒尼替尼治疗仍非劣于减瘤性肾切除术联合舒尼替尼治疗；MSKCC 中危患者非手术组中位 OS 为 23.4 个月，手术组中位 OS 为 19.0 个月（HR=0.92， 95%CI 0.60-1.24），MSKCC 高危患者两组的中位 OS 分别为 13.3 和 10.2 个月（HR=0.86， 95%CI 0.62-1.17）。单用舒尼替尼的临床获益率、靶向治疗耐受时间均优于手术联合舒尼替尼治疗（47.9% vs 36.6%, P=0.02）、（8.5 vs 6.7 月 P = 0.04），但客观缓解率（objective response rate，ORR）和中位无进展生存期（progression free survival, PFS）无显著统计学差异。安全性方面单用舒尼替尼组略高于联合治疗组（42.7% vs 32.8%）。

SURTIME 研究是一项前瞻性、多中心、非盲、随机对照研究，探讨减瘤性肾切除术的应用时机[16]。入组 99 例既往未接受治疗、WHO 体能分级 0-1 的 mRCC

患者，随机分为推迟手术组（49 例）和立即手术组（50 例）。推迟手术组患者接受舒尼替尼治疗 3 个周期后行减瘤性肾切除术，术后 4 周继续靶向治疗；立即手术组患者减瘤性肾切除术后 4 周开始舒尼替尼治疗；舒尼替尼用量为每天 50mg，用药 4 周后停药 2 周为一个周期；两组患者临床特征基线水平类似。推迟手术组 49 例患者中有 40 例完成了术前的 3 个周期舒尼替尼治疗，有 34 例患者肿瘤体积不同程度缩小（中位值 13.8%），11 例在靶向治疗后获得部分缓解，14 例出现疾病进展，最终有 34 例接受减瘤性肾切除术，其中 26 例术后继续舒尼替尼治疗，术后死亡 1 例，另外 7 例不再适合靶向治疗。立即手术组 50 例患者中有 46 例接受了减瘤性肾切除术，其中 40 例术后进行舒尼替尼治疗，另外有 2 例术后死亡，4 例不再适合靶向治疗。

ITT 分析显示，推迟手术组和立即手术组的 28 周无进展生存率分别是 43%和 42%，疾病进展风险比无统计学差异（HR 0.88，95% CI 0.56-1.37，P=0.57）；推迟手术组和立即手术组的中位 OS 分别是 32.4 个月和 15.0 个月，死亡风险比为 0.57（95% CI 0.34-0.95, P=0.03）。PP 分析方面，推迟手术组的中位 OS 仍优于立即手术组，但差异无显著统计学意义。分析还显示，推迟手术组术前即出现疾病进展的患者，以及立即手术组术后 16 周内出现疾病进展的患者，生存预后都较差；两组患者手术并发症发生率分别为 53%和 52%。

4 关于 CARMENA 研究和 SURTIME 研究的讨论和思考

两项研究均属于前瞻性随机对照研究，重新审视了减瘤性肾切除术在 mRCC 患者治疗中的地位，证据等级和参考价值较高，但需要客观全面的进行讨论和评价。

CARMENA 研究样本量较大，与既往回顾性研究的减瘤性肾切除术改善 mRCC 患者预后的观点不同，认为对于 MSKCC 中危和高危的患者，单用舒尼替尼治疗非劣于减瘤性肾切除术联合舒尼替尼治疗。原因可能是回顾性研究存在不可避免的患者选择偏倚，纳入分析的手术患者比未手术的患者具备更有利的预后影响因素，导致手术组患者显示出更好的生存预后[11]。CARMENA 研究还指出，研究中的 MSKCC 高危 mRCC 患者是可以耐受手术、状态相对较好的患者，对于体能状态更差、转移灶更多、肿瘤负荷更大的 MSKCC 高危患者来说，该研究

的非劣性结论也许是被低估的，对于该群体单用靶向药物的治疗效果可能会优于手术联合靶向治疗。减瘤性肾切除术甚至会产生负面影响，手术治疗、术后并发症势必会推迟靶向治疗的开始时间，甚至有术后患者在开始靶向治疗前就已经死亡，从而使患者错过了通过靶向治疗获得生存获益的机会[17]。

但 CARMENA 研究并不能完全否定减瘤性肾切除术的价值。CARMENA 研究对象仅限于 MSKCC 中危和高危的患者，而且近一半的患者是高危的，而该群体原本就不是接受减瘤性肾切除术的最佳人选，有可能限制了减瘤性肾切除术对生存预后的影响力；CARMENA 研究自身也指出了，部分入组 mRCC 患者的肿瘤原发灶非常小，减瘤性肾切除术的优势在该类型患者中可能并不能得到体现，从而低估了手术的价值。由于未作为研究对象，CARMENA 研究结论可能并不适用于 MSKCC 低危的患者，参考既往的回顾性研究，减瘤性肾切除术仍然有可能为低危的 mRCC 患者带来生存获益。值得注意是的，CARMENA 研究中单用舒尼替尼组有一部分患者最终还是进行了减瘤性肾切除术，也体现出减瘤性肾切除在 mRCC 患者的治疗策略中仍然是重要的组成部分。

SURTIME 研究所入组的大多数都是 MSKCC 中危的患者，而且样本量较小，研究完成度并不理想，限制了其结论的可靠性。研究结果提示在舒尼替尼治疗后行推迟的减瘤性肾切除术是安全的，生存获益可能优于立即手术的患者，但仍有待确定。而且有研究认为术前舒尼替尼治疗会给手术创造有利条件，可以缩小肿瘤原发灶，使肿瘤可以更完整的被切除，并且可提高手术可切除率，使一些原本不可被手术切除的患者获得手术减瘤机会[18][19]。SURTIME 研究提出可将术前舒尼替尼治疗的效果作为一项预后评价指标，仍有疾病进展的患者往往提示预后不佳。

2019 年 EAU 诊疗指南将上述两个前瞻性研究纳入参考，通过对 mRCC 患者进行危险分层从而指导治疗：MSKCC 高危的患者不推荐行减瘤性肾切除术；无症状、可接受靶向治疗的 MSKCC 中危的患者不推荐行减瘤性肾切除术；MSKCC 中危的患者舒尼替尼治疗后病情稳定或转移灶微小的患者，可考虑行推迟的减瘤性肾切除术；对于身体状态良好、不接受靶向治疗的患者，可推荐立即行减瘤性肾切除术；对于寡转移的患者，在转移灶可切除的情况下，可立即行减瘤性肾切除术。

另外值得一提的是，EAU 指南对免疫治疗在 mRCC 治疗中的地位也作出新的推荐。自 2010 年以来，多项研究已经初步表明，以 PD1/PD-L1 抑制剂为代表的免疫检查点抑制剂在 mRCC 的治疗中显示出令人振奋的效果[20]。Motzer 等于 2015 年发表于新英格兰杂志的 III 期临床研究对比了纳武单抗和依维莫司对治疗后病情仍有进展的 mRCC 的治疗效果[21]，结果显示纳武单抗治疗组患者的中位 OS 为 25 个月，生存获益优于依维莫司组的 19.6 个月，死亡风险比 0.73，而且纳武单抗治疗在毒副反应和安全性方面也优于依维莫司。2017 年 ESMO 大会公布了 CheckMate214 临床研究，比较了纳武单抗联合伊匹单抗治疗与舒尼替尼靶向治疗用于 mRCC 一线治疗的效果，结果显示对于未经过任何治疗的 IMDC 中危和高危的 mRCC 患者，纳武单抗联合伊匹单抗治疗的生存获益优于舒尼替尼[24]。2018 年 EAU 指南将其推荐为 mRCC 的一线治疗，免疫治疗时代进一步成熟，在 mRCC 治疗中的地位得到进一步提高。而减瘤性肾切除术在免疫治疗时代的应用价值也有待进一步探索。

5 结语

在 CARMENA 研究后时代的 mRCC 治疗中，应对患者进行危险分层，MSKCC 高危的患者、可接受靶向治疗的 MSKCC 中危的患者不推荐减瘤性肾切除而单用靶向治疗，减瘤性肾切除推荐用于身体状态良好、寡转移、不接受靶向治疗的患者，而且我们相信对于 MSKCC 低危的患者，减瘤性肾切除术仍然是重要的治疗策略之一。在目前靶向治疗已经成熟、免疫治疗登上一线舞台的时代，mRCC 的治疗没有一体适用的万全之策，应避免“一刀切”式的完全肯定或否定，从患者的实际情况出发，进行个体化、精准化治疗。

参考文献

[1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin. 2019, 69(1): 7-34.

[2] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin. 2013, 63(1): 11-30.

[3] Capitanio U, Bensalah K, Bex A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma[J].

Eur Urol. 2019, 75(1): 74-84.

[4] Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer[J]. N Engl J Med. 2001, 345(23): 1655–1659.

[5] Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial[J]. Lancet. 2001, 358(9286): 966-970.

[6] Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis[J]. J Urol. 2004, 171(3): 1071-1076.

[7] Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era[J]. Int J Cancer. 2014, 134(9): 2245-2252.

[8] García-Perdomo HA, Zapata-Copete JA, Castillo-Cobaleda DF. Role of cytoreductive nephrectomy in the targeted therapy era: A systematic review and meta-analysis[J]. Investig Clin Urol. 2018, 59(1): 2-9.

[9] Bex A, Ljungberg B, van Poppel H, et al. The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016[J]. Eur Urol. 2016, 70(6): 901-905.

[10] Hanna N, Sun M, Meyer CP, et al. Survival analyses of Patients with metastatic renal cancer treated with targeted therapy with or without cytoreductive nephrectomy: A National Cancer Data Base Study[J]. J Clin Oncol. 2016, 34: 3267-3275.

[11] Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium[J]. Eur Urol. 2014, 66: 704-710.

[12] Kutikov A, Uzzo RG, Caraway A, et al. Use of systemic therapy and factors affecting survival for patients undergoing cytoreductive nephrectomy[J]. BJU Int. 2010, 106(2): 218-223.

[13] 郑克文，李汉忠，李永强. 转移性肾癌靶向药物治疗的预后因素和相关模型[J]. 中国医学科学院报. 2014, 36(4): 450-453.

[14] Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study[J]. Lancet Oncol. 2013, 14(2): 141-148.

[15] Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma[J]. N Engl J Med. 2018, 379(5): 417-427.

[16] Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial[J]. JAMA Oncol. 2018, E1-E7.

[17] Silberstein JL, Adamy A, Maschino AC, et al. Systematic classification and prediction of complications after nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC)[J]. BJU Int. 2012, 110: 1276-1282.

[18] Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery[J]. J Urol. 2012, 187(5): 1548-1554.

[19] Karam JA, Devine CE, Urbauer DL, et al. Phase 2 trial of neoadjuvant axitinib in patients with locally advanced nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma[J]. Eur Urol. 2014, 66(5): 874-880.

[20] 郑国洋，李汉忠，张玉石. PD-1/PD-L1 相关的肾癌免疫治疗研究进展[J]. 中华医学杂志. 2017, 97: 958-960.

[21] Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma[J]. N Engl J Med. 2015, 373(19): 1803-1813.